

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG



(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. November 2002 (28.11.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/094269 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/4745, 9/127**

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE02/01916

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. Mai 2002 (27.05.2002)

Deutsch

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 57 994.2 25. Mai 2001 (25.05.2001) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **G.O.T. THERAPEUTICS GMBH [DE/DE]**; Robert-Rössle-Strasse 10, 13125 Berlin (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **RESZKA, Regina [DE/DE]**; Goethestrasse 23, 16341 Schwanebeck (DE). **SCHERRER, Peter [DE/DE]**; Laubacher Strasse 1, 14197 Berlin (DE).

(74) Anwalt: **BAUMBACH, Fritz**; Robert-Rössle-Strasse 10, 13125 Berlin (DE).

(54) Title: LIPOSOMALLY ENCAPSULATED HYDROPHOBIC ACTIVE INGREDIENTS WITH A HIGH ACTIVE INGREDIENT CONTENT > 50 % AND METHOD FOR THE PRODUCTION OF PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING LIPOSOMALLY ENCAPSULATED HYDROPHOBIC ACTIVE INGREDIENTS

(54) Bezeichnung: LIPOSOMAL VERKAPSELTE HYDROPHOBEN WIRKSTOFFE MIT HOHEM WIRKSTOFFGEHALT > 50% SOWIE VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG PHARMAZEUTISCHER ZUBEREITUNGEN, DIE LIPOSOMAL VERKAPSELTE HYDROPHOBEN WIRKSTOFFE UMFASSEN

(57) Abstract: The invention relates to liposomally encapsulated hydrophobic active ingredients, preferably liposomally encapsulated camptothecin or camptothecin analogs, said liposomes having a high active ingredient percentage of $\geq 50\%$. The invention also relates to pharmaceutical compounds containing liposomally encapsulated hydrophobic active ingredients, preferably liposomally encapsulated camptothecin or camptothecin analogs. Said preparations are produced by means of high-pressure homogenization, preferably with prior formation of a liposomal gel wherein the active ingredient is diffused in a solution or produced with the formation of an aerosol.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft liposomal verkapselte hydrophobe Wirkstoffe, bevorzugt liposomal verkapseltes Camptothecin oder Analoga des Camptothecins, wobei die Liposomen einen hohen Wirkstoffanteil von $\geq 50\%$ aufweisen. Darüber hinaus betrifft die Erfindung pharmazeutische Zubereitungen, die liposomal verkapselte hydrophobe Wirkstoffe, bevorzugt liposomal verkapseltes Camptothecin oder Analoga des Camptothecins umfassen. Sie werden durch Hochdruckhomogenisierung, bevorzugt unter vorheriger Bildung eines Liposomengels, in das der Wirkstoff in Lösung diffundiert, oder unter Aerosolbildung hergestellt.

WO 02/094269 A1

Liposomal verkapselte hydrophobe Wirkstoffe mit hohem Wirkstoffgehalt $\geq 50\%$ sowie Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, die liposomal verkapselte hydrophobe Wirkstoffe umfassen

Die Erfindung betrifft liposomal verkapselte hydrophobe Wirkstoffe, bevorzugt liposomal verkapseltes Camptothecin oder Analoga des Camptothecins, wobei die Liposomen einen hohen Wirkstoffanteil von $\geq 50\%$ aufweisen. Darüber hinaus betrifft die Erfindung pharmazeutische Zubereitungen, die liposomal verkapselte hydrophobe Wirkstoffe, bevorzugt liposomal verkapselte Camptothecin oder Analoga des Camptothecins umfassen. Sie werden durch Hochdruckhomogenisierung, bevorzugt unter vorheriger Bildung eines Liposomengels, in das der Wirkstoff in Lösung diffundiert oder unter Aerosolbildung hergestellt.

Mit der vorliegenden Erfindung werden hoch stabile, pharmazeutisch aktive Präparate hydrophober Wirkstoffe, die an sich schwierig einer Anwendung zugänglich sind, bereitgestellt. Vorzugsweise handelt es sich um Camptothecin-Präparate, die nach ihrer liposomalen Verkapselung wasserlöslich sind und die für die Behandlung unterschiedlichster Formen von Krebserkrankungen geeignet sind.

Camptothecin ist ein Pflanzenalkaloid. Es wird angenommen, dass es die Krebszellen durch Wechselwirkungen mit dem Enzym Topoisomerase hemmt. So wurde seine Anti-Tumorwirksamkeit bisher unter anderem an Darmkrebs, Lungenkrebs und Brustkrebs nachgewiesen.

Camptothecin und viele seiner Analoga, wie z.B. 9-Aminocamptothecin, 10-Hydroxycamptothecin, 10,11-Methylendioxycamptothecin, 9-Nitro-10,11-methylendioxycamptothecin, 9-Chlor-10,11-methylendioxycamptothecin, 9-Amino-10,11-methylenedioxycamptothecin, 9-Nitrocamptothecin und andere sind hydrophob und zeigen keine oder nur eine begrenzte Löslichkeit, was wiederum ihre Anwendung als pharmazeutische Zubereitung einschränkt. Eine chemische Modifizierung um ihre Wasserlöslichkeit zu erhöhen, führt jedoch andererseits zur Reduzierung der Anti-Tumoraktivitäten.

Die Verwendung von Camptothecin und seinen Analoga als Arzneimittel wurde z.B. in US 5,736,156 beschrieben. Die dort dargestellten liposomalen Zubereitungen haben jedoch den großen Nachteil, dass die Einschlussrate für den Wirkstoff Camptothecin oder seinen Analoga in den Liposomen unter 20% liegt.

Die Aufgabe der Erfindung bestand deshalb darin, hydrophobe Wirkstoffe, insbesondere Camptothecin oder seine Analoga in einer pharmazeutischen Darreichungsform bereitzustellen, die eine effektive wirksame Applikation ermöglicht.

Die Erfindung wird gemäß den Ansprüchen realisiert. Unter Anwendung der Hochdruckhomogenisierung (WO 96/05808) mit unterschiedlichsten Lipidzusammensetzungen ist es möglich, hydrophobe Wirkstoffe oder Wirkstoffe, die ein hydrophobes Zentrum oder allgemein hydrophobe Strukturen aufweisen, welche in eine Lipiddoppelschicht eindringen können, liposomal zu verkapseln. Überraschend weisen diese Liposomen einen hohen Wirkstoffgehalt mit einer Einschlussrate von $\geq 50\%$, bevorzugt $\geq 70\%$ oder insbesondere sogar $\geq 80\%$, auf.

In einer bevorzugten Herstellungsvariante werden erfindungsgemäß mittels Hochdruckhomogenisation zuerst Liposomengele hergestellt. Anschließend lässt man die hydrophoben Wirkstoffe in wässriger oder alkoholischer Lösung in die Gele diffundieren.

Im Fall von Camptothecin und seinen Analoga wird eine hohe Effizienz bei der Ladung von Liposomengelen erreicht, wobei die Einschlussrate $> 90\%$ beträgt. Bevorzugt liegen die Pufferlösungen (pH, Salze, Ionen, Ionenlänge), die eine optimale Stabilität von Camptothecin gewährleisten, im schwach sauren Bereich. Die Ladung der Liposomengele kann durch Temperatursteigerung noch erhöht werden.

In einer weiteren Ausführungsvariante der Erfindung enthält das gebildete Liposomengel in oder an der Membran der Vesikel ein Polymer, vorzugsweise Polyethylenglycol (MG 2000 - 10000), das den Wirkstoff an der Liposomenoberfläche vor Inaktionen mit Blutkomponenten schützt.

Die vorherige Bildung eines Liposomengels hat verschiedene Vorteile:

- Das Liposomengel kann (z.B. im Autoklaven) in Abwesenheit des Wirkstoffs sterilisiert werden, wodurch der Wirkstoff geschützt ist und auch eine Wirkstoff/Lipid-Degradation vermieden wird.
- Der Wirkstoff wird keinen extremen Belastungen (physikalischen oder hohen Temperaturen) während der Hochdruckhomogenisierung ausgesetzt.
- Kein Verlust von möglicherweise teuren Substanzen während der Herstellung (bei Zugabe während Hochdruckhomogenisierung ca. 10-20 % Verlust).
- Eine Depot-Anwendung mit langsamer Freisetzung an Liposomen ist möglich. Die Wirkstoffdosierung kann variiert bei konstanter Lipiddosis werden. Die Bioverfügbarkeit

sollte deshalb unabhängig von der Wirkstoffdosierung sein. Das Geldepot ermöglicht eine langsame Freisetzung des Wirkstoffs (hohe Durchlässigkeit).

- Kontrollierte Freisetzung wird möglich
- Die Wirkstofffreisetzungsrate kann durch Anpassung der Lipidzusammensetzung in den Liposomen reguliert werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die erfindungsgemäß verkapseltes Camptothecin und seine Analoga umfassen, werden insbesondere bei Melanom , Darmkrebs, small cell & non-small cell Lungenkrebs, Magenkrebs, Leukämie, Brustkrebs und anderen appliziert.

Patentansprüche

1. Liposomal verkapselte hydrophobe Wirkstoffe oder Wirkstoffe, die ein hydrophobes Zentrum oder allgemein hydrophobe Strukturen aufweisen, wobei die Liposome einen hohen Wirkstoffgehalt von $\geq 50\%$, bevorzugt ≥ 70 oder $\geq 80\%$, aufweisen.
2. Liposomal verkapselte Wirkstoffe nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Camptothecin ist oder ein Analogon von Camptothecin.
3. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, umfassend einen liposomal verkapselten hydrophoben Wirkstoff mit einem Anteil $\geq 50\%$, bevorzugt ≥ 70 oder $\geq 80\%$ in den Liposomen,
dadurch gekennzeichnet, dass
zur Verkapselung eines hydrophoben Wirkstoffs ein Gemisch von membranbildenden Amphiphilen und eine wässrige Phase ein- bis fünfzigmal einer Hochdruckhomogenisation mit Drucken von 50 bis 1600 bar (5-160 Mpa) unterzogen wird und der Wirkstoff nach Liposomengelbildung in wässriger oder alkoholischer Lösung zugegeben wird und in das Liposomengel diffundiert.
4. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, umfassend einen liposomal verkapselten hydrophoben Wirkstoff mit einem Anteil $\geq 50\%$, bevorzugt ≥ 70 oder $\geq 80\%$ in den Liposomen,
dadurch gekennzeichnet, dass
zur Verkapselung eines hydrophoben Wirkstoffs ein Gemisch von membranbildenden Amphiphilen, in welchem der Wirkstoff gelöst vorliegt, und eine wässrige Phase ein- bis fünfzigmal, einer Hochdruckhomogenisation mit Drucken von 50 bis 1600 bar (5-160 Mpa) unterzogen wird .
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 4,
dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Camptothecin oder ein Analogon des Camptothecins ist.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 5,
dadurch gekennzeichnet, dass
vor der Hochdruckhomogenisation ein dünner, trockener Lipidfilm unter Entfernung der Lösungsmittel durch Evaporation oder durch Sprühtrocknung hergestellt wird und der Lipidfilm in Wasser dispergiert wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 6,
dadurch gekennzeichnet, dass
zwischen oder nach der Hochdruckhomogenisation eine Gefrier/Tau-Behandlung oder eine
Gefriertrocknung/Redispersions-Behandlung erfolgt.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 7,
dadurch gekennzeichnet, dass
eine Überführung in eine freifließende Dispersion erfolgt.

9. Verfahren nach Anspruch 8,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Dispersion durch Filter mit einer Porenweite von 0,1 bis 1 µm filtriert wird.

10. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, umfassend einen liposomal
verkapselten hydrophoben Wirkstoff $\geq 50\%$, bevorzugt ≥ 70 oder $\geq 80\%$,
dadurch gekennzeichnet, dass
zur Verkapselung des Wirkstoffs eine vorgefertigte Liposomen-Mischung aus
Verkapselungsmitteln in fester oder flüssiger Form mit dem Wirkstoff vereinigt werden und
nachfolgend in Aerosol-bildende Vorrichtungen überführt werden.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Camptothecin
oder eine Analogon des Camptothecins ist.

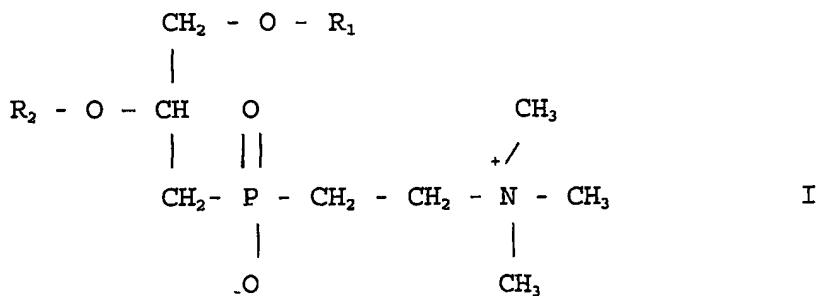
12. Verfahren nach Anspruch 11,
dadurch gekennzeichnet, dass
der Wirkstoff und Verkapselungsmittel in einem druckverflüssigten Treibgas gelöst vorliegen
und nach Verdampfen des Treibgases in liposomal verkapselfte Wirkstoff-Liposomen überführt
werden.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 12,
dadurch gekennzeichnet, dass
als Verkapselungsmittel
a) ein natürliches, halbsynthetisches oder vollsynthetisches Amphiphil
b) eine geladene Lipidkomponente und/oder
eine gesättigte Lipidkomponente und/oder
eine Etherlipidkomponente,

- c) ein Polymer
- d) eine Trägerflüssigkeit eingesetzt werden.

14. Verfahren nach Anspruch 13,
dadurch gekennzeichnet, dass das Amphiphil ein Lipid, ein Tensid oder ein Emulgator ist.

15. Verfahren nach Anspruch 13,
dadurch gekennzeichnet, dass ein natürliches, halbsynthetisches oder vollsynthetisches Amphiphil der allgemeinen Formel I,



worin R_1 und $\text{R}_2 \text{C}_{10}\text{-C}_{20}$ -Alkanoyl, -Alkenoyl, -Alkyl, -Alkenyl bedeuten, eingesetzt wird.

16. Verfahren nach Anspruch 13,
dadurch gekennzeichnet, dass
als geladene Lipidkomponente das Anion des Dicethylphosphats, der Palmitinsäure, der Stearinsäure, das Anion eines Phospholipids, das Anion eines Sphingolipids, eingesetzt wird oder dass ein chemisch modifiziertes Phosphatidylethanolamin, über das Proteineangekoppelt werden können, oder Etherlipide, eingesetzt werden.

17. Verfahren nach Anspruch 16,
dadurch gekennzeichnet, dass,
Phosphatidylserin, Phosphatidsäure, Phosphatidylglycerol oder Sulfatid eingesetzt wird.

18. Verfahren nach Anspruch 13,
dadurch gekennzeichnet, dass
als neutrale Lipidkomponente Phosphatidylcholin eingesetzt wird.

19. Verfahren nach Anspruch 13,
dadurch gekennzeichnet, dass
als gesättigte Lipidkomponenten Dipalmitoylphosphatidylcholin oder
Dimyristoylphosphatidylcholin eingesetzt wird.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 19,
dadurch gekennzeichnet, dass
Nanopartikel als zusätzliche Hilfsstoffe eingesetzt werden.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 20,
dadurch gekennzeichnet, dass
in oder an der Membran der Vesikel als Polymer Polyethylenglycol (MG 2000 - 10000)
enthalten ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/DE 02/01916

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/4745 A61K9/127

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 13816 A (EMERSON DAVID LLOYD ;NEXSTAR PHARMACEUTICALS INC (US); HU NING (US) 25 March 1999 (1999-03-25) page 35; tables 3,UND,4	1-21
X	WO 96 15774 A (APHIOS CORP ;CASTOR TREVOR P (US); CHU LING (US)) 30 May 1996 (1996-05-30) page 1, line 9-12 page 2, line 10,11 page 27, line 1,2 page 1, line 9-12	1-21
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

29 October 2002

Date of mailing of the International search report

06/11/2002

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baumgärtner, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In Application No

PCT/DE 02/01916

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 08986 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;CONSTANTINIDES PANAYIOTIS PERI (US)) 6 April 1995 (1995-04-06) page 2, line 20-23 page 13; table 1 page 3, line 10, SEQ. page 3, line 21,22 ----	1-21
X	US 5 736 156 A (BURKE THOMAS G) 7 April 1998 (1998-04-07) column 19, line 12-19 column 19, line 41-51 ----	1-21
Y	US 6 090 407 A (KOSHKINA NADEZHDA ET AL) 18 July 2000 (2000-07-18) column 2, line 9-24 column 2, line 28-39 column 2, line 43, SEQ. ----	1-21
Y	WO 99 27908 A (BARENHOLZ YEchezkel ;GABIZON ALBERTO A (IL); YISSUM RES DEV CO (IL) 10 June 1999 (1999-06-10) page 2, line 10,11 page 2, line 20 page 5, line 12,13 -----	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 02/01916

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: **1,4,10 (all in part)** because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see supplemental sheet PCT/ISA/210

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 02/01916

Continuation of I.2**Claims: 1, 4 and 10 (all in part)**

Claims 1, 4 and 10 as well as the claims dependent thereon do not meet the requirements of PCT Article 6, especially that the claims must be characterized by technical features. The functional features presently selected "having a high active-ingredient content of $\geq 50\%$, preferably $\geq 70\%$ or $\geq 80\%$ " do not allow the full range of the claimed subject matter to be delimited over or compared with what has been disclosed in this respect in the prior art. The lack of clarity makes it impossible to carry out a reasonable, complete search.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/DE 02/01916

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9913816	A	25-03-1999	AU	751439 B2		15-08-2002
			AU	9387798 A		05-04-1999
			BR	9812316 A		20-03-2001
			CA	2303366 A1		25-03-1999
			EP	1037610 A1		27-09-2000
			NZ	503293 A		27-09-2002
			WO	9913816 A2		25-03-1999

WO 9615774	A	30-05-1996	AT	223205 T		15-09-2002
			AU	4246296 A		17-06-1996
			CA	2205500 A1		30-05-1996
			DE	69528077 D1		10-10-2002
			EP	0792143 A1		03-09-1997
			JP	10509459 T		14-09-1998
			WO	9615774 A1		30-05-1996
			US	5776486 A		07-07-1998

WO 9508986	A	06-04-1995	EP	0721328 A1		17-07-1996
			JP	9504517 T		06-05-1997
			WO	9508986 A1		06-04-1995

US 5736156	A	07-04-1998	US	5552156 A		03-09-1996

US 6090407	A	18-07-2000	AU	750426 B2		18-07-2002
			AU	9503198 A		12-04-1999
			CA	2303147 A1		01-04-1999
			CN	1271275 T		25-10-2000
			EP	1011638 A1		28-06-2000
			JP	2001517614 T		09-10-2001
			NZ	503129 A		31-08-2001
			WO	9915153 A1		01-04-1999
			US	6346233 B1		12-02-2002
			US	2002102296 A1		01-08-2002

WO 9927908	A	10-06-1999	AU	1445199 A		16-06-1999
			CA	2312778 A1		10-06-1999
			EP	1033971 A1		13-09-2000
			WO	9927908 A1		10-06-1999
			JP	2001524512 T		04-12-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In des Aktenzeichen
PCT/DE 02/01916

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/4745 A61K9/127

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 13816 A (EMERSON DAVID LLOYD ;NEXSTAR PHARMACEUTICALS INC (US); HU NING (US) 25. März 1999 (1999-03-25) Seite 35; Tabellen 3,UND,4	1-21
X	WO 96 15774 A (APHIOS CORP ;CASTOR TREVOR P (US); CHU LING (US)) 30. Mai 1996 (1996-05-30) Seite 1, Zeile 9-12 Seite 2, Zeile 10,11 Seite 27, Zeile 1,2 Seite 1, Zeile 9-12	1-21
	---	-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kolliidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

29. Oktober 2002

06/11/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Baumgärtner, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Aktenzeichen
PCT/DE 02/01916

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 95 08986 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;CONSTANTINIDES PANAYIOTIS PERI (US)) 6. April 1995 (1995-04-06) Seite 2, Zeile 20-23 Seite 13; Tabelle 1 Seite 3, Zeile 10,SEQ. Seite 3, Zeile 21,22 ---	1-21
X	US 5 736 156 A (BURKE THOMAS G) 7. April 1998 (1998-04-07) Spalte 19, Zeile 12-19 Spalte 19, Zeile 41-51 ---	1-21
Y	US 6 090 407 A (KOSHKINA NADEZHDA ET AL) 18. Juli 2000 (2000-07-18) Spalte 2, Zeile 9-24 Spalte 2, Zeile 28-39 Spalte 2, Zeile 43,SEQ. ---	1-21
Y	WO 99 27908 A (BARENHOLZ YECHEZKEL ;GABIZON ALBERTO A (IL); YISSUM RES DEV CO (IL)) 10. Juni 1999 (1999-06-10) Seite 2, Zeile 10,11 Seite 2, Zeile 20 Seite 5, Zeile 12,13 ----	1-21

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHTInternationales Aktenzeichen
PCT/DE 02/01916**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. _____ weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr. 1, 4, 10 (all in part)
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. Ansprüche Nr. _____ weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 02 A1916

WEITERE ANGABEN**PCT/ISA/ 210****Fortsetzung von Feld I.2****Ansprüche Nr.: 1, 4, 10 (all in part)**

Die Ansprüche 1, 4, 10 sowie die davon abhängigen Ansprüche entsprechen nicht den Erfordernissen des Art. 6 PCT, insbesondere dass die Ansprüche durch technische Merkmale zu kennzeichnen sind. Die momentan gewählten funktionalen Merkmale "...! einen hohen Wirkstoffgehalt von >= 50%, bevorzugt >= 70 oder >= 80 % aufwesen ..." lassen es nicht zu, den beanspruchten Gegenstand in vollem Umfang gegenüber dem Stand der Technik abzugrenzen bzw. mit dem zu vergleichen, was der Stand der Technik hierzu offenbart. Der Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle vollständige Recherche unmöglich macht.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int	es Aktenzeichen
PCT/DE	02/01916

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9913816	A	25-03-1999	AU	751439 B2		15-08-2002
			AU	9387798 A		05-04-1999
			BR	9812316 A		20-03-2001
			CA	2303366 A1		25-03-1999
			EP	1037610 A1		27-09-2000
			NZ	503293 A		27-09-2002
			WO	9913816 A2		25-03-1999

WO 9615774	A	30-05-1996	AT	223205 T		15-09-2002
			AU	4246296 A		17-06-1996
			CA	2205500 A1		30-05-1996
			DE	69528077 D1		10-10-2002
			EP	0792143 A1		03-09-1997
			JP	10509459 T		14-09-1998
			WO	9615774 A1		30-05-1996
			US	5776486 A		07-07-1998

WO 9508986	A	06-04-1995	EP	0721328 A1		17-07-1996
			JP	9504517 T		06-05-1997
			WO	9508986 A1		06-04-1995

US 5736156	A	07-04-1998	US	5552156 A		03-09-1996

US 6090407	A	18-07-2000	AU	750426 B2		18-07-2002
			AU	9503198 A		12-04-1999
			CA	2303147 A1		01-04-1999
			CN	1271275 T		25-10-2000
			EP	1011638 A1		28-06-2000
			JP	2001517614 T		09-10-2001
			NZ	503129 A		31-08-2001
			WO	9915153 A1		01-04-1999
			US	6346233 B1		12-02-2002
			US	2002102296 A1		01-08-2002

WO 9927908	A	10-06-1999	AU	1445199 A		16-06-1999
			CA	2312778 A1		10-06-1999
			EP	1033971 A1		13-09-2000
			WO	9927908 A1		10-06-1999
			JP	2001524512 T		04-12-2001